

Revisão:

REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA NA DEPRESSÃO METABÓLICA SAZONAL EM MAMÍFEROS

Lilian Cristina da Silveira

Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, USP
Recebido 19out09 / Aceito 14jan10 / Publicação inicial 15abr10
lilian.fisioib@usp.br

Resumo. Diversos animais exibem uma acentuada redução da taxa metabólica de repouso durante o ciclo anual, associada a períodos de escassez de oxigênio, água, alimento, ou calor. Evidências sugerem que a inibição dos processos de transcrição e tradução contribui significativamente para a depressão metabólica sazonal, embora certas proteínas sejam mais expressas nessa fase. Em mamíferos hibernantes, a regulação da transcrição aparentemente envolve ajustes em diversos níveis, tais como estrutura da cromatina, atividade da RNA polimerase II, fatores de transcrição, *splicing* alternativo, microRNAs, além de ajustes na estabilidade do mRNA.

Palavras-chave – Depressão metabólica, expressão gênica, síntese proteica.

REGULATION OF GENE EXPRESSION DURING SEASONAL METABOLIC DEPRESSION IN MAMMALS

Abstract. Many organisms exhibit a marked decrease of resting rates of metabolism during the annual cycle, associated with lack of oxygen, water, food, or heat. Inhibition of the processes of transcription and translation may contribute significantly to the metabolic depression, although some proteins have increased expression during this condition. In hibernating mammals, regulation of transcription apparently occurs by adjustments at distinct levels, such as chromatin structure, RNA polymerase II activity, transcription factors, alternative splicing, microRNAs, besides changes in mRNA stability.

Keywords – Metabolic depression, gene expression, protein synthesis.

1. Introdução

A habilidade de deprimir a taxa metabólica de repouso e ingressar em um estado de dormência frente a condições ambientais desfavoráveis é de ampla ocorrência nos animais e é considerada um dos exemplos mais fascinantes de plasticidade fenotípica. A depressão metabólica é caracterizada por uma redução geral da atividade, por uma inibição coordenada dos processos que produzem e consomem energia nas células, além de ajustes específicos, como mudanças no tipo de substrato energético preferencial e de catabólitos acumulados (Carey e col., 2003; Storey e Storey, 1990; Storey e Storey, 2004).

Ao contrário da dormência sazonal contínua apresentada por alguns anfíbios e répteis, em pequenos mamíferos, a hibernação consiste de fases de torpor que duram de uma a três semanas, interrompidas por despertares que, geralmente, duram menos de 24 horas. Durante as fases de torpor o animal permanece inativo e a temperatura corpórea cai a valores tão baixos quanto 0°C. Durante os despertares os animais retomam a temperatura corpórea da atividade (aproximadamente 37 °C) e restabelecem todas as funções fisiológicas. Dada necessidade de rápido restabelecimento das funções fisiológicas no despertar, cada ciclo de torpor parece ser regulado em grande parte por mecanismos reversíveis, como fosforilação reversível de enzimas, e em menor proporção por mudanças dos padrões de expressão gênica (Storey e Storey, 2004).

Uma vez que as atividades de síntese protéica e transcrição gênica utilizam, respectivamente, 25%-30% e 1%-10% do ATP produzido nos tecidos de mamíferos no estado basal (Rolfe e Brown, 1997), a inibição desses processos contribui de maneira significativa para a economia energética durante a dormência (Carey e col., 2003). No tecido hepático de esquilos *Spermophilus lateralis*, durante o torpor, observa-se uma redução de duas vezes das taxas de iniciação da transcrição e inibição da elongação do transcrito nas baixas temperaturas típicas do período de hibernação (Van Breukelen e Martin, 2002). Dada a pronunciada inibição da transcrição, durante a depressão metabólica provavelmente não há grandes alterações ou ativação de muitos genes. De fato, têm sido relatadas poucas alterações, que são extremamente específicas e servem a necessidades pontuais (Carey e col., 2003; Storey e Storey, 2004).

Algumas das proteínas que têm a expressão ativada durante a hibernação estão envolvidas nos ajustes que permitem a mudança do substrato preferencial de carboidratos para lipídios. A isoforma 4 da piruvato desidrogenase quinase (PDK4), por exemplo, promove a mudança de substrato preferencial através da inibição da entrada de carboidratos no ciclo do ácido cítrico e encontra-se aumentada em vários tecidos (Andrews e col., 1998; Buck e col., 2002). Também já foi observada maior expressão das FABPs (fatty acid binding proteins), importantes para o transporte de lipídios dentro das células (Hittel e Storey, 2002) e da lipase pancreática no

coração, possibilitando a lipólise em temperaturas reduzidas (Squire e Andrews, 2003). Adicionalmente, foi observada maior expressão de α_2 -macroglobulina no fígado, uma proteína que aumenta o tempo de coagulação sanguínea e inibe proteases (Srere e col., 1992), e expressão de diferentes isoformas de miosina no coração, que contribuem para a manutenção da contratilidade em temperaturas reduzidas (Fahlman e col., 2000).

Os mecanismos responsáveis pelo controle da expressão gênica durante o ciclo anual em mamíferos hibernantes só começaram a ser estudados recentemente e ainda são pouco compreendidos. De maneira geral, esses mecanismos já foram descritos em outros organismos e são conhecidos por atuarem em outras condições fisiológicas. Alguns dos poucos trabalhos que tratam do tema serão discutidos a seguir.

2. Mecanismos de regulação da expressão gênica durante a depressão metabólica

2.1. Estrutura da cromatina

As histonas são proteínas que se associam à cromatina compactando-a nos cromossomos. Modificações covalentes das histonas, como acetilação, fosforilação, metilação e ubiquitinação, são determinantes da atividade de transcrição em determinada região do DNA (Verschure, 2004). Tem sido demonstrado que a acetilação das histonas facilita o acesso de fatores de transcrição ao DNA (Lee e col., 1993) e que a fosforilação também possui efeito positivo no processo de transcrição gênica (Nowak e Corces, 2004). Morin e Storey (2006) observaram que embora a quantidade total de histonas H3 não mude no músculo esquelético de esquilos entre os estados ativo e hibernante, a quantidade de histonas acetiladas e fosforiladas sofreu uma redução de 38-39% durante a hibernação e a atividade das deacetilases aumentou 1,82 vezes. Estes resultados sugerem que pelo menos esses dois mecanismos de modificação da estrutura da cromatina contribuem para a depressão das taxas de transcrição durante a hibernação no tecido muscular esquelético desses animais (Morin e Storey, 2006).

2.2. RNA polimerase II

A RNA polimerase II (RNA pol II) é a enzima que, juntamente com fatores de iniciação, alongação e cofatores, catalisa a síntese de uma molécula de mRNA a partir de um molde de DNA, nucleotídeos trifosfatos e ATP. No músculo esquelético de esquilos durante o período de hibernação, a atividade da RNA pol II encontra-se reduzida 57% em comparação com animais ativos, embora não tenha sido observada alteração da quantidade total da proteína (Morin e

Storey, 2006). Importante realçar que a atividade da RNA pol II foi medida a 37 °C e que a hibernação nesses animais geralmente acontece a temperaturas corpóreas entre 10 e 2 °C (Carey e col., 2003), nas quais essa inibição se tornaria ainda mais pronunciada em função do efeito termodinâmico da temperatura. A redução de 57% observada, portanto, provavelmente se deve a alterações na RNA pol II (Morin e Storey, 2006).

A RNA pol II possui um domínio C-terminal (CTD – *C-terminal domain*) composto por repetições de uma sequência de peptídeos (YSPTSPS) que apresenta propriedades de regulação e papel fundamental no processamento da molécula de pré mRNA (Morin e Storey, 2006; Zorio e Bentley, 2004). O CTD é substrato para diversas quinases e fosfatases que modificam resíduos de serina e produzem superfícies diferenciadas para a associação de diferentes fatores durante as diversas fases da transcrição e processamento simultâneo do mRNA (capeamento, *splicing* e poliadenilação) (Zorio e Bentley, 2004). O CTD é fosforilado no resíduo de serina 5 (Ser5) pela quinase associada ao fator de transcrição TFIIF no início do processo de transcrição favorecendo a associação das enzimas de capeamento ao CTD. Posteriormente esses fosfatos são removidos e outros são colocados no Ser2 por outras quinases, o que tem sido sugerido favorecer a associação de fatores relacionados à poliadenilação da extremidade 3' do mRNA em *Drosophila* (Ni e col., 2004; Zorio e Bentley, 2004). Dessa maneira, os processos de transcrição e processamento do mRNA são intimamente relacionados e mutuamente regulados e, embora os mecanismos ainda sejam pouco compreendidos, pode-se assumir que a associação de enzimas relacionadas ao processamento do mRNA com o CTD da RNA pol II influencia a atividade de transcrição da enzima (Zorio e Bentley, 2004).

Com essas relações em perspectiva, Morin e Storey (2006) avaliaram a quantidade de RNA pol II fosforilada no Ser5 no músculo esquelético de esquilos e observaram um aumento de 1,79 vezes durante a hibernação. Este dado permite sugerir que provavelmente o controle da transcrição durante a hibernação também ocorre devido à modificação do estado de fosforilação do CTD da RNA pol II. Entretanto, sabe-se que a fosforilação de Ser5 e Ser2 não é obrigatória para a transcrição (Serizawa e col., 1993) e que pol II que não possui o CTD é capaz de realizar transcrição (Zorio e Bentley, 2004). Este aumento da quantidade de pol II fosforilada no Ser5 pode indicar que a RNA pol II no músculo do animal que está hibernando se encontra na posição de iniciação, pronta para transcrever os genes, mas não necessariamente ativa (Morin e Storey, 2006).

2.3 Fatores de transcrição: Receptores nucleares

Receptores nucleares são fatores de transcrição ativados por uma variedade de ligantes, hormônios ou metabólitos, que atuam na regulação da expressão de genes envolvidos em diversos processos: reprodução, desenvolvimento, lipogênese, oxidação de ácidos graxos e carboidratos, ritmo circadiano entre outros. Dada a atuação dos receptores nucleares nessa variedade de processos, é muito provável que esses receptores participem dos ajustes fisiológicos relacionados à dormência sazonal (Chawla e col., 2001; Nelson e col., 2009).

Os receptores nucleares tipicamente possuem a seguinte constituição: um domínio amino-terminal, que mantém função de transcrição independente de ligante; uma região central de ligação ao DNA, que possui dois “*zinc finger*” altamente conservados; uma região de dobra, que proporciona flexibilidade à proteína e permite a dimerização do receptor e a ligação ao DNA simultaneamente; e uma região carboxi-terminal, que compreende a região de interação com o ligante (Chawla e col., 2001).

Embora a estrutura desses receptores seja bastante conservada evolutivamente, sua função e mecanismos de ação são bastante diversos (Germain e col., 2006). Os receptores nucleares podem se localizar constitutivamente no núcleo, independente da presença ou ausência de ligantes, ou no citoplasma, se deslocando para o núcleo quando associados a seus ligantes. A interação com o ligante desencadeia alterações conformacionais no receptor que favorecem a dissociação de co-repressores e o recrutamento de co-reguladores e proteínas que modificam a estrutura da cromatina. Os receptores nucleares podem se ligar à sua região específica no DNA como monômero, homodímero ou heterodímero formado com o RXR (*retinoid X receptor*), promovendo o recrutamento e ação da maquinaria de transcrição. Por outro lado, alguns receptores nucleares funcionam como silenciadores da transcrição na ausência de ligantes, devido ao recrutamento de co-repressores para as regiões promotoras dos genes alvo (Chawla e col., 2001; Germain e col., 2006).

O grupo dos receptores nucleares compreende os receptores de hormônios esteróides, como o receptor de estrógeno (ER) e de glicocorticóides (GR), os receptores órfãos, que possuem ligantes e função ainda desconhecidos, e os receptores órfãos adotados, cujo papel biológico e ligantes foram identificados recentemente. Na maioria dos casos os ligantes são moléculas lipofílicas, derivados de ácidos graxos ou são ácidos graxos. São exemplos de receptores órfãos adotados os FXRs (*farnesoid X receptors*), LXRs (*liver X receptors*) e PPARs (*peroxisome proliferator activated receptors*)

(Chawla e col., 2001; Nelson e col., 2009). Por serem mais discutidos na literatura relacionada à hibernação, embora ainda sejam poucos trabalhos, trataremos somente dessa última família de receptores: os PPARs.

Os PPARs têm papel fundamental na regulação do metabolismo de lipídios, coordenando os eventos de deposição e mobilização de lipídios e auxiliando na prevenção dos riscos inflamatórios associados a esses processos. São conhecidas três isoformas de PPARs: PPAR α , mais expressa no fígado e nos músculos, PPAR β/δ , expressa em vários tecidos e PPAR γ , predominante nos órgãos adiposos. Estes fatores de transcrição podem atuar por diferentes mecanismos, ativando ou inibindo a transcrição gênica, e formam heterodímeros com o RXR. A associação ao ligante, geralmente um ácido graxo insaturado, resulta na liberação de co-repressores e ligação de co-ativadores e outras proteínas auxiliares que promovem a transcrição do gene (Nelson e col., 2009). Membros da família do co-ativador-1 do PPAR γ (PGC-1) são importantes co-reguladores de PPARs, assim como de vários outros receptores nucleares (Finck e Kelly, 2006) e estão envolvidos também na regulação da expressão dos próprios receptores nucleares com os quais se associam para regular a expressão de outros genes (Schreiber e col., 2003).

Aumento da expressão do mRNA e da proteína dos PPARs e PGC-1 α em vários tecidos já foram relatadas em três espécies durante o estado hipometabólico: no morcego *Myotis lucifugus* (Eddy e Storey, 2003), no esquilo terrícola *Spermophilus tridecemlineatus* (Eddy e col., 2005) e no roedor *Jaculus orientalis* (El Kebhaj e col., 2009). Da mesma maneira, a expressão de PPAR α é induzida durante o jejum em camundongos não-hibernantes (Kersten e col., 1999) sugerindo que os PPARs participam de um padrão de ajustes que possibilitam a manutenção da homeostase energética durante o jejum em mamíferos em geral (Eddy e Storey, 2003; Kersten e col., 1999). Tais alterações da expressão dos PPARs são consistentes com alterações da expressão dos genes regulados por PPARs, como o da PDK4 (Andrews e col., 1998; Buck e col., 2002; Wu e col., 1998) e das FABP (Hittel e Storey 2002) e com a mudança do substrato energético preferencial durante o jejum associado ou não à hibernação.

2.4 Splicing alternativo

O *splicing* é um dos passos no processamento do pré-mRNA, através do qual acontece a retirada dos íntrons, regiões “não traduzidas”, e junção dos éxons, constituindo o mRNA maduro. O *splicing* alternativo permite que diferentes mRNA e potencialmente diferentes proteínas, sejam formados a partir de um mesmo pré-mRNA. Esse processo amplia a quantidade

de proteínas que podem ser codificadas por um mesmo segmento gênico e propicia mais um nível na regulação da expressão gênica.

Gervois e col. (1999) identificaram em vários tecidos de humanos, inclusive hepático e adiposo, uma variante do PPAR α humana (PPAR α_{WT} – 52kDa) que não possuía uma parte da região da dobradiça, que confere flexibilidade ao receptor, assim como todo o domínio carboxiterminal, região de interação com o ligante. Devido à sua estrutura rígida, essa proteína foi denominada PPAR α truncada (PPAR α_{TR} – 29kDa). Os pesquisadores observaram que o mRNA do PPAR α_{TR} representava 20-50% de todo o conteúdo de mRNA de PPAR α e era resultado de um processo de *splicing* alternativo no qual o éxon 6 estava ausente, resultando na presença de um códon de parada prematuro e consequentemente na produção de uma proteína incompleta. A proteína PPAR α_{TR} se localizava predominantemente no citoplasma e, apesar de não se associar ao DNA, quando presente no núcleo, interferia negativamente na função do PPAR α_{WT} , além de outros receptores nucleares, incluindo PPAR γ , por competir por coativadores (Gervois e col., 1999).

Uma década depois, El Kebbij e col. (2009) observaram que, assim como em humanos, os dois tipos de PPAR α , PPAR α_{WT} e PPAR α_{TR} , são expressos no tecido hepático de um pequeno roedor hibernante, *Jaculus orientalis*, e que a razão PPAR α_{WT} /PPAR α_{TR} , que indica a quantidade efetiva de PPAR α_{WT} , se altera em função da fase do ciclo anual. Durante a pré-hibernação a razão PPAR α_{WT} /PPAR α_{TR} se eleva, concomitantemente à expressão de genes regulados pelo PPAR α . Adicionalmente, durante a fase de hibernação, a quantidade do PPAR α_{TR} foi drasticamente reduzida chegando quase não ser identificado, o que resulta em uma maior fração de PPAR α_{WT} livre dos efeitos negativos do PPAR α_{TR} . Tais resultados são coerentes com o já conhecido papel do PPAR α nas respostas de adaptação ao jejum e regulação da oxidação hepática de ácidos graxos (El Kebbij e col., 2009) e sugerem o *splicing* como um importante mecanismo de regulação da expressão gênica durante o hipometabolismo.

2.5 MicroRNAs

MicroRNAs (miRNAs) são pequenos RNAs endógenos, que não codificam proteínas, constituídos de ~22 nucleotídeos e que formam uma das maiores classes de moléculas reguladoras da expressão gênica nos animais (Bartel, 2004). Em muitos casos as sequências que codificam os miRNAs são conservadas e estima-se que os miRNAs regulem cerca de 50% de todos os mRNA de vertebrados (Friedman e col., 2009; Sharp, 2009). Essas pequenas moléculas de RNA se ligam a uma sequência situada na região não traduzida da extremidade 3'

do mRNA alvo impedindo a tradução e promovendo a degradação desse mRNA em um processo que envolve sua clivagem pela enzima Dicer (Friedman e col., 2009; Morin e col., 2008; Sharp, 2009).

Morin e col. (2008) investigaram a expressão de alguns miRNAs de função conhecida em quatro órgãos de esquilos *Spermophilus tridecemlineatus* e encontraram evidências de que esse seria um importante mecanismo de regulação gênica durante a hibernação. Mir-21, um miRNA com função anti-apoptótica, encontra-se mais expresso no rim dos esquilos durante a hibernação, corroborando com dados encontrados para o tecido intestinal, no qual há um aumento de proteínas anti-apoptóticas durante a hibernação (Fleck e Carey, 2005). Transcritos de mir-24, um miRNA que afeta o crescimento celular, encontram-se reduzidos no coração (50%) e músculo esquelético (30%) durante a dormência, consistente com a supressão do crescimento como componente da depressão metabólica global (Morin e col., 2008).

A enzima responsável pela clivagem do mRNA, Dicer, aumentou significativamente no coração dos animais durante a hibernação, sugerindo um aumento do processamento de miRNAs no coração dos animais durante essa fase (Morin e col., 2008). De fato, em comparação com outros órgãos, a função do coração na hibernação é única: esse órgão deve continuar a bombear sangue, embora, muitas vezes, a uma temperatura corpórea muito menor e contra uma resistência periférica maior do que durante a fase ativa do animal (Andrews e col., 1998; Fahlman e col., 2000) e para isso, necessita de vários ajustes metabólicos e da maquinaria de contração. Os autores sugerem que uma maior quantidade de Dicer possa ser um indício de que miRNAs estão sendo produzidos em grandes quantidades durante a hibernação e são necessários para o silenciamento gênico, entretanto, no rim, um órgão que sofre depressão pronunciada durante a hibernação, os níveis da Dicer diminuíram em comparação com animais ativos (Morin e col., 2008). É possível que exista uma maior ênfase em determinados mecanismos de regulação da expressão gênica ou em outros em diferentes órgãos, de maneira que as necessidades específicas de cada tecido sejam alcançadas por diferentes combinações de mecanismos atuando juntos.

2.6 Estabilidade do RNA – Cauda poli-A

As extremidades 3' da maioria dos pré-mRNA eucarióticos são complementadas pela adição de uma sequência de nucleotídeos adenina, denominada cauda poli-A, que possui importante papel no término da transcrição, transporte para o citoplasma, tradução e estabilidade do mRNA (Ross, 1995; Zorio e Bentley, 2004). A deadenilação, ou seja, a

remoção da cauda poli-A, é o primeiro passo na degradação de muitos mRNA e a estabilidade dessa molécula pode ser inferida com base no tamanho da cauda poli-A (Knight e col., 2000).

Além da cauda poli-A, vários outros fatores, como estruturas primária e secundária, taxa de tradução e localização intracelular, influenciam a estabilidade do mRNA que, por sua vez, possui papel determinante na expressão gênica em todos os organismos. Nas células de mamíferos, a quantidade de um determinado mRNA pode sofrer flutuações em função de mudanças na meia-vida do mRNA sem que ocorra alterações na taxa de transcrição (Ross, 1995).

Knight e col. (2000) demonstraram que os níveis de mRNA permaneceram constantes durante o torpor no tecido hepático de esquilos *Spermophilus parryi*. Uma vez que a taxa de transcrição está extremamente inibida ou ausente nas baixas temperaturas típicas da hibernação (Van Breukelen e Martin, 2002), a manutenção de níveis constantes de mRNA foi atribuída à estabilização dos transcritos, como sugerem a conservação do tamanho da cauda poli-A e a presença de uma proteína (poly-A binding protein-PABP) que se liga à cauda poli-A protegendo-a contra degradação (Knight e col., 2000; Ross, 1995). Este mecanismo preserva o mRNA de maneira que ele pode ser prontamente traduzido durante os despertares periódicos, possivelmente diminuindo o intervalo de tempo durante o qual o animal permanece aquecido, e favorecendo maior economia energética (Knight e col., 2000).

3. Considerações Finais

Assim como em todos os processos fisiológicos, a regulação da expressão gênica é um importante aspecto do fenômeno da hibernação. Embora tenham sido discutidos separadamente, é importante ter em perspectiva que os diversos mecanismos abordados aqui atuam em conjunto, simultaneamente, de forma rigidamente controlada e que eles se comunicam entre si. A compreensão dos mecanismos de regulação da expressão gênica envolvidos nos ajustes à depressão metabólica pode auxiliar a identificação de princípios unificadores que permitam o entendimento de outras condições fisiológicas, como patologias, por exemplo.

A habilidade de hibernar é amplamente observada nos mamíferos, podendo ser considerada uma característica ancestral e uma propriedade básica da sua fisiologia e sugerindo que o fenótipo hibernante pode não ser resultado da expressão de genes exclusivos de hibernantes, mas sim da expressão diferenciada de genes comuns a todos os mamíferos (Heldmaier e col., 2004; Storey, 2004).

Agradecimentos

Agradeço a Profa. Dra. Silvia Cristina Ribeiro de Souza pela orientação durante a

elaboração do texto e revisão do texto final e a Profa. Dra. Lucile Maria Floeter-Winter pelo suporte oferecido pela disciplina “Regulação da expressão gênica em processos fisiológicos” e revisão do texto.

Bibliografia

- Andrews, M. T., Squire, T. L., Bowen, C. M. e Rollins, M. B. (1998). Low-temperature carbon utilization is regulated by novel gene activity in the heart of a hibernating mammal. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95, 8392-8397.
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell* 116, 281-297.
- Buck, M. J., Squire, T. L. e Andrews, M. T. (2002). Coordinate expression of the PDK4 gene: a means of regulating selection in a hibernating mammal. *Physiological Genomics* 8, 5-13.
- Carey, H. V., Andrews, M. T. e Martin, S. L. (2003). Mammalian hibernation: Cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature. *Physiological Review* 83, 1153-1181.
- Chawla, A., Repa, J. J., Evans, R. M. e Mangelsdorf, D. J. (2001). Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 294, 1866-1870.
- Eddy, S. F., Morin Jr., P. e Storey, K. B. (2005). Cloning and expression of PPAR γ and PGC-1 α from the hibernating ground squirrel, *Spermophilus tridecemlineatus*. *Molecular and Cellular Biochemistry* 269, 175-182.
- Eddy, S. F. e Storey, K. B. (2003). Differential expression of Akt, PPAR γ , and PGC-1 during hibernation in bats. *Biochemical Cell Biology* 81, 269-274.
- El Kebhaj, Z., Andreoletti, P., Mountassif, D., Kabine, M.; Schohn, H., Dauça, M., Latruffe, N., El Kebhaj, M. S. e Chekaoui-Malki, M. (2009). Differential regulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)- α 1 and truncated PPAR α 2 as an adaptive response to fasting in the control of hepatic peroxisomal fatty acid β -oxidation in the hibernating mammal. *Endocrinology* 150, 1192-1201.
- Fahlman, A., Storey, J. M. e Storey, K. B. (2000). Gene up-regulation in heart during mammalian hibernation. *Cryobiology* 40, 332-342.
- Finck, B. N. e Kelly, D. P. (2006). PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease. *The Journal of Clinical Investigation* 116, 615-622.
- Fleck, C. C. e Carey, H. V. (2005). Modulation of apoptotic pathways in intestinal mucosa during hibernation. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 289, 586-595.
- Friedman, R. C., Farh, K. K., Burge, C. B. e Barpel, D. P. (2009). Most mammalian mRNAs are conserved targets of micro RNAs. *Genome Research* 19, 92-105.
- Germain, P., Staels, B., Dacquet, C., Spedding, M. e Laudet, V. (2006). Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacological Reviews* 58, 685-704.
- Gervois, P., Torra, I. P., Chinetti, G., Grotzinger, T., Dubois, G., Fruchart, J., Fruchart-Najib, J. e Leitersdorf, E.; Staels, B. (1999). A truncated human peroxisome proliferator-activated receptor α splice variant with dominant negative activity. *Molecular Endocrinology* 13, 1536-1549.
- Heldmaier, G., Ortmann, S. e Elvert, R. (2004). Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 141, 317-329.
- Hittel, D. e Storey, K. B. (2002). The translation state of differentially expressed mRNAs in the hibernating 13-lined ground squirrel (*Spermophilus tridecemlineatus*). *Archives of Biochemistry and Biophysics* 401, 244-254.
- Kersten, S., Seydoux, J., Peters, J. M., Gonzalez, F. J., Desvergne, B. e Wahli, W. (1999). Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the adaptive response to fasting. *The Journal of Clinical Investigation* 103, 1489-1498.

- Knight, J. E., Narus, E. N., Martin, S. L., Jacobson, A., Barnes, B. M. e Boyer, B. B. (2000). mRNA stability and polysome loss in hibernating arctic ground squirrel (*Spermophilus parryi*). *Molecular and Cellular Biology* 20, 6374-6379.
- Lee, D. Y., Hayes, J. J., Pruss, C. e Wolffe, A. P. (1993). A positive role for histone acetylation in transcription factor access to nucleosomal DNA. *Cell* 72, 73-84.
- Morin, P. Jr., Dubuc, A. e Storey, K. B. (2008). Differential expression of microRNA species in organs of hibernating ground squirrels: A role in translational suppression during torpor. *Biochimica et Biophysica Acta* 1779, 628-633.
- Morin, P. Jr. e Storey, K. B. (2006). Evidence for a reduced transcriptional state during hibernation in ground squirrels. *Cryobiology* 53, 310-318.
- Nelson, C. J., Otis, J. P. e Carey, H. V. (2009). A role for nuclear receptors in mammalian hibernation. *The Journal of Physiology* 587, 1863-1870.
- Ni, Z., Schwatz, B. E., Werner, J.; Suarez, J. e Lis, J. T. (2004). Coordination of transcription, RNA processing, and surveillance by P-TEFb kinase on heat shock genes. *Molecular Cell* 13, 55-65.
- Nowak, S. e Corces, V. G. (2004). Phosphorylation of histone H3: a balancing act between chromosome condensation and transcriptional activation. *Trends in Genetics* 20, 214-220.
- Rolfe, D. F. S. e Brown, G. C. (1997). Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiological Reviews* 77, 731-758.
- Ross, J. (1995) mRNA Stability in mammalian cells. *Microbiological Reviews* 59, 423-450.
- Schreiber, S. N., Kutti, D., Brogli, K., Uhlmann, T. e Kralli, A. (2003). The Transcriptional Coactivator PGC-1 Regulates the Expression and Activity of the Orphan Nuclear Receptor Estrogen-Related Receptor (ERR α). *Journal of Biological Chemistry* 278, 9013-9018.
- Serizawa, H., Conaway, J. W. e Conaway, R. C. (1993). Phosphorylation of C-terminal domain of RNA polymerase II is not required in basal transcription, *Nature* 363, 371 – 374.
- Sharp, P. A. (2009). The Centrality of RNA. *Cell* 136, 577-580.
- Squire, T. L. e Andrews, M. T. (2003). Pancreatic triacylglycerol lipase in a hibernating mammal. I. Novel genomic organization. *Physiological Genomics* 16, 119-130.
- Srere, H. K., Wang, L. C. H. e Martin, S. L. (1992). Central role for differential gene expression in mammalian hibernation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89, pp.7119-7123.
- Storey, K. B. (2004). *Functional Metabolism: Regulation and Adaptation*. Hoboken: Willey-Liss.
- Storey, K. B. e Storey, J. M. (1990). Metabolic rate depression and biochemical adaptation in anaerobiosis, hibernation and estivation. *The Quarterly Review of Biology* 65, 145-174.
- Storey, K. B. e Storey, J. M. (2004). Metabolic rate depression in animals: transcriptional and translational controls. *Biological Reviews* 79, 2207-2333.
- Van Breukelen, F. e Martin, S. L. (2002). Reversible depression of transcription during hibernation. *Journal of Comparative Physiology* 172, 355-361.
- Verschure, P. J. (2004). Positioning the genome within the nucleus, *Biology of the Cell* 96, 569-577.
- Wu, P., Sato, J., Zhao, Y., Jaskiewicz, J., Popov, K. M. e Harris, R. A. (1998). Starvation and diabetes increase the amount of pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme 4 in rat heart. *Biochemical Journal* 329, 197-201.
- Zorio, D. A. R. e Bentley, D. L. (2004). The link between mRNA processing and transcription: communication works both ways. *Experimental Cell Research* 296, 91-97.